Prednisolone-P Streuli

■ *STREULI PHARMA*

OEMéd

Composition
Principe actif: Prednisoloni acetas.

Excipients: Cyclamas, Saccharinum, Aromatica; Color: E 127; Conserv.: E 216, E 218; Excip. ad suspensionem.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
1 ml suspension-goutte (corresp. 20 guttae) contient: Prednisoloni acetas 10 mg.

Indications/Possibilités d'emploi
La Prednisolone-P Streuli est parfaitement adaptée au traitement pédiatrique de part le dosage exact de la solution. En principe, les indications sont aussi bien valables chez l'enfant comme chez l'adulte. Mais avant le commencement de la thérapie une analyse critique du risque et du bénéfice est indispensable.

La Prednisolone-P Streuli peut être administrée dans les cas d'affections suivantes:

Affections allergiques: états allergiques graves ou invalidants et réfractaires envers les traitements conventionnels tels que l'asthme bronchique sévère, la rhinite allergique chronique grave, les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell).

Affections rhumatismales: poussées aiguës ou exacerbations de maladies rhumatismales, si ces affections ne peuvent pas être contrôlées suffisamment par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, telles que la fièvre rhumatismale aiguë avec affections concomitantes, la polyarthrite chronique, la spondylite ankylosante, la polymyalgie rhumatismale, l'ostéoarthrite post-traumatique, la synovite en cas d'ostéoarthrite, l'artérite à cellules géantes.

Collagénoses (maladies des complexes immuns): poussées aiguës de lupus érythémateux systémique, dermatomyosite systémique (polymyosite), granulomatose de Wegener.

Maladies de la peau: dermatites bulleuses, mycosis fungoïde, psoriasis sévère, poussées aiguës de pemphigus vulgaire et érythème noueux, formes graves de dermatite atopique.

Troubles endocriniens: en association avec un minéralocorticoïde en cas d'insuffisance cortico-surrénalienne (ici, le remède de choix est l'hydrocortisone ou la cortisone; chez les enfants, la substitution avec un minéralocorticoïde est particulièrement importante et en cas de déficience surrénalienne totale, l'adjonction d'un minéralocorticoïde est indispensable); thyroïdite granulomateuse aiguë et non purulente.

Maladies des yeux: affections aiguës et chroniques graves de type allergique et inflammatoire telles que la conjonctivite allergique, l'irrite, l'iridocyclite, la kératite nummulaire, la choriorétinite, l'uvéite postérieure diffuse, la névrite optique.

Maladies hépatiques et gastro-intestinales: pendant les poussées aiguës de la colite ulcéreuse, de l'entérite régionale de Crohn avérée et de l'hépatite infectieuse grave.

Syndrome néphrotique: lors d'états oedémateux pour le déclenchement de la diurèse et la réduction de la protéinurie en cas de syndrome néphrotique idiopathique non urémique, ou comme conséquence d'un lupus érythémateux.

Affections diverses: pour le traitement palliatif d'une leucémie aiguë chez les enfants, pour le traitement palliatif de la sarcoïdose symptomatique, de la thrombocytopénie idiopathique, de l'anémie hémolytique auto-immune, de l'anémie hypoplastique (érythrocytaire) congénitale ainsi que lors de réactions et de crises de rejet de transplantation.

Posologie/Mode d'emploi
Une corticothérapie complète en règle générale une thérapie de base, mais ne la remplace pas.

Prednisolone-P Streuli doit être dosé dans chaque cas selon la nature, la gravité et l'évolution de la maladie, ainsi que suivant la réaction du patient.

Afin de diminuer les effets indésirables de Prednisolone-P Streuli, il convient de respecter les directives thérapeutiques suivantes:

Il est nécessaire de viser toujours un dosage thérapeutique minimal efficace. L'administration de glucocorticoïdes à posologie élevée n'est pas risquée à court terme (jusqu'à 10 jours), mais une dose initiale élevée doit être réduite rapidement à une dose d'entretien la plus basse possible. La thérapie initiale d'états cliniques aigus graves et mettant en jeu le pronostic vital, tels que l'état de mal asthmatique, le choc anaphylactique ou l'oedème cérébral aigu nécessite l'administration intraveineuse rapide d'un corticostéroïde soluble. Nous recommandons la lecture de l'information pharmaceutique des produits appropriés. Si le traitement de l'affection dure au-delà de quelques jours, la posologie doit être diminuée graduellement à une dose d'entretien inférieure à la double dose du seuil de Cushing ou arrêtée de manière progressive (dose du seuil de Cushing pour la prednisolone: 7,5 mg).

Si une rémission spontanée intervient lors d'une affection chronique, la thérapie devrait être interrompue.

Les doses d'équivalence doivent être considérées dans le cas où Prednisolone-P Streuli doit remplacer une thérapie avec un autre glucocorticoïde (voir «Propriétés/Effets»).

La posologie initiale dépend de la maladie à traiter et correspond habituellement à 5–60 mg/jour; des doses nettement plus élevées sont toutefois autorisées et peuvent être inévitables à court terme dans les cas aigus ou particulièrement sévères nécessitant une amélioration rapide.

Pour la *thérapie à court terme* d'états aigus sévères tels que l'asthme bronchique ou une réaction de rejet après transplantation et pour autant qu'une administration orale soit encore possible, la dose initiale est de 100 à 200 mg/jour pour les adultes et est administrée en 4 prises quotidiennes au minimum (les premières prises administrées en intraveineuse). Dans certains cas, des doses jusqu'à 1500 mg/jour peuvent néanmoins être nécessaires.

Des doses de 80 à 120 mg/jour sont recommandées pour la thérapie à posologie élevée en cas de leucémie aiguë, syndrome néphrétique et pemphigus.

Les patients qui reçoivent de telles doses élevées doivent être surveillés de près en raison du risque d'effets indésirables graves.

Une thérapie à posologie élevée avec la prednisolone ne doit pourtant être poursuivie que jusqu'à la stabilisation de l'état du patient, habituellement pas au-delà de 48 à 72 heures. La thérapie peut être interrompue sans danger de manière abrupte après l'administration de doses très élevées pendant quelques jours.

Lors de *maladies aiguës ne compromettant pas le pronostic vital*, la dose varie entre 15 et 30 mg/jour; des doses plus élevées peuvent être néanmoins nécessaires chez certains patients.

En présence d'affections chroniques à pronostic éventuellement réservé (p.ex. lupus érythémateux systémique, pemphigus, sarcoïdose symptomatique), la dose initiale est de 15 à 30 mg/jour; certains patients nécessitent éventuellement plus.

Lors de *maladies chroniques ne compromettant en général pas le pronostic vital*, il est recommandé de commencer avec une faible dose de 5 à 10 mg/jour et d'augmenter par paliers jusqu'à la limite inférieure de la quantité qui obtient le degré souhaité d'amélioration symptomatique.

Une *thérapie au long cours* ne devrait être effectuée qu'après une évaluation détaillée du risque et du bénéfice. Si une thérapie prolongée devait s'avérer nécessaire, il convient de surveiller les patients de très près par rapport à des signes qui exigent une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement; il est également recommandé de décider s'il existe une indication pour une thérapie quotidienne ou intermittente.

Les investigations de laboratoire habituelles telles que l'analyse des urines, la glycémie deux heures après le repas, la tension artérielle et le poids corporel ainsi qu'une radiographie du thorax devraient être également réalisées à des intervalles réguliers. Le dosage du potassium sérique est également recommandé en présence d'une posologie élevée.

Comme pour toute thérapie avec des glucocorticoïdes, une thérapie avec Prednisolone-P Streuli ne devrait pas être interrompue subitement si elle dépasse une durée de 8 à 10 jours, mais elle doit être terminée par une diminution lente et par paliers des doses journalières, afin d'éviter une récurrence aiguë de la maladie et une insuffisance cortico-surrénalienne (syndrome de sevrage aux glucocorticoïdes). L'adaptation de la posologie au rythme d'incrétion circadien doit être atteinte a la fin de cette diminution progressive.

Il est également nécessaire de considérer que la perturbation de la réaction de stress sous une thérapie aux glucocorticoïdes de longue durée nécessite une adaptation de la dose de corticoïdes à des situations de stress: lors de maladies générales, doublement, éventuellement triplement de la dernière dose administrée; lors de petites interventions: 100 mg de hydrocortisone i.v. avant le début; lors d'interventions moyennes: 100 mg de hydrocortisone i.v. avant l'intervention, puis 100 mg de hydrocortisone toutes les 6 heures durant 24 heures; lors d'interventions chirurgicales majeures: 100 mg de hydrocortisone avant le début de l'intervention puis toutes les 6 heures pendant au moins 72 heures. Suite du traitement en fonction de l'évolution.

S'il n'intervient pas d'effet thérapeutique satisfaisant après une durée de traitement appropriée, Prednisolone-P Streuli devrait être interrompu et une autre thérapie reconnue devrait être introduite.

Populations spéciales
Pédiatrie
Des doses inférieures à celles mentionnées plus haut sont en général suffisantes chez les petits enfants et les enfants, mais le dosage devrait davantage être basé sur la gravité de la maladie que sur l'âge, le poids corporel ou la taille et devrait avoir lieu en fonction du rythme circadien.

Nous recommandons les directives suivantes
0 jusqu'à 1 an: 25% de la dose adulte.

2 jusqu'à 7 ans: 50% de la dose adulte.

8 jusqu'à 12 ans: 75% de la dose adulte.

13 jusqu'à 18 ans: la dose adulte.

Lors d'une thérapie au long cours, il faut compter avec un arrêt de croissance après 2 à 3 mois chez les enfants en fonction de la dose; si une corticothérapie s'avère indispensable, la forme d'application alternante ou intermittente devrait être essayée lors de signes en faveur d'un arrêt de croissance (voir plus bas).

Hypothyroïdie/Cirrhose hépatique
En cas d'hypothyroïdie ou cirrhose hépatique, une réduction de dose peut être nécessaire.

Mode d'administration correcte
La dose habituelle de 5 à 60 mg/jour peut être administrée comme suit: de manière continue (2 à 4 prises réparties sur la journée), de manière circadienne (la dose journalière totale est prise le matin), de manière alternante (la double dose journalière est prise chaque deuxième jour) ou de manière intermittente (cycles thérapeutiques de 3 jours de traitement et de 4 jours sans thérapie).

Lors de thérapies de durée prolongée, la posologie alternante contribue à diminuer le risque d'une insuffisance cortico-surrénalienne secondaire et la posologie alternante et intermittente diminue le risque de troubles de la croissance chez les enfants.

Une répartition des doses avec une administration supplémentaire le soir est possible en présence d'objectifs thérapeutiques précis (p.ex. prophylaxie de poussées asthmatiques nocturnes).

Lors de doses supérieures à 20 mg de prednisolone par jour, l'adaptation de la posologie au rythme circadien peut être ignorée. Une adaptation au rythme d'incrétion circadien n'est en outre que partiellement possible en raison de la durée moyenne de la demi-vie.

Contre-indications
Il n'existe en général pas de contre-indications lors de situations rendant l'administration de glucocorticoïdes indispensable pour la survie.

Il n'y a pas de contre-indications pour la thérapie de substitution, car il n'intervient pas d'effet indésirable.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à la prednisolone ou à l'un des excipients de la Prednisolon-P (allergie aux paragroupes: E 216, E 218!).

Contre-indications lors d'une utilisation prolongée allant au-delà de la thérapie d'urgence et de la substitution: ulcères gastro-intestinaux, ostéoporose sévère, diabète sucré, insuffisance rénale, hypertension sévère, antécédents psychiatriques, herpès simplex, herpès zoster (phase virémique), herpès cornéal, varicelle, environ 8 semaines avant et 2 semaines après des vaccina-

tions prophylactiques, poliomyélite (à l'exception de la forme bulbo-encéphalitique), infection amibienne, mycoses systémiques, lymphomes après vaccination à BCG, glaucome à angle fermé et ouvert.

Mises en garde et précautions

Les complications possibles sous une thérapie aux corticostéroïdes dépendent de l'importance du dosage et de la durée de la thérapie. Pour cette raison, les risques et bénéfices devraient être évalués individuellement pour chaque patient en ce qui concerne le dosage et la durée du traitement (voir aussi «Posologie/Mode d'emploi»).

Vu que l'action complète de Prednisolone-P Streuli n'intervient qu'avec un certain délai (après 4 à 8 heures) comme pour tous les glucocorticoïdes, ce médicament ne doit pas être administré à la place de la thérapie conventionnelle (à action immédiate), mais en complément à celle-ci pour la thérapie à court terme de conditions cliniques graves. Nous recommandons la lecture de l'information pharmaceutique de ces produits. Les glucocorticoïdes ne devraient toutefois pas être utilisés lors d'affections chroniques des voies respiratoires non compliquées.

Prednisolone-P Streuli ne doit être administré qu'en association avec un minéralocorticoïde en présence d'un syndrome adréno-génital.

Une thérapie de plus de 2 semaines avec des corticostéroïdes peut conduire à une insuffisance cortico-surrénalienne par inhibition de la libération d'ACTH, pouvant aller jusqu'à une atrophie de la corticosurrénale. La perte de fonction cortico-surrénalienne peut durer jusqu'à une année et au-delà et implique un risque mettant en jeu le pronostic vital pour le patient en situations de stress et de surcharge. Il est indiqué d'administrer en supplément et en qualité de transition un corticoïde à action rapide pendant et après l'événement stressant chez les patients exposés à des charges inhabituelles durant la corticothérapie (p.ex. opération, traumatisme sévère, infection grave); voir «Posologie/Mode d'emploi».

Lors de la fin d'une thérapie de longue durée, il est nécessaire d'entreprendre une diminution très lente et progressive du dosage afin d'éviter une perte de la fonction cortico-surrénalienne.

Une thérapie avec des glucocorticoïdes ne doit être effectuée qu'en présence d'une indication stricte et après une évaluation attentive des risques et bénéfices chez les patients post ménopausiques et gériatriques en raison du risque accru d'ostéoporose.

Une corticothérapie à long terme chez les enfants nécessite une évaluation particulièrement attentive des risques et bénéfices ainsi qu'une surveillance attentive de leur croissance en raison du risque de fermeture épiphysaire précoce.

Les glucocorticoïdes peuvent masquer les signes d'une infection. En plus, de nouvelles infections peuvent apparaître sous une corticothérapie. Il est ainsi nécessaire de veiller à une protection antibiotique ou chimiothérapique suffisante en présence de maladies infectieuses sévères.

Les patients sous corticothérapie ne devraient pas être vaccinés afin d'éviter le risque de complications neurologiques et une réponse immunitaire insuffisante.

Un contrôle médical rapproché est nécessaire chez les patients présentant une tuberculose latente ou une réaction tuberculinique lors d'une indication assurée pour une corticothérapie; lors d'une thérapie au long cours, ces patients devraient bénéficier d'une thérapie antituberculeuse. Prednisolone-P Streuli ne doit être administré qu'en association avec une thérapie tuberculostatique appropriée chez les patients présentant une tuberculose active fulminante ou une tuberculose miliaire.

Une varicelle survenant durant une thérapie systémique avec des corticostéroïdes peut présenter une évolution grave et avoir une issue fatale, en particulier chez les enfants. Elle nécessite une thérapie immédiate, p.ex. avec de l'acyclovir i.v. Une prophylaxie avec de l'acyclovir ou une immunoprophylaxie passive avec de l'immunoglobuline antivaricelleuses-antizosteriennes sont indiquées chez les patients à risque.

Une amibiase latente peut être activée par les glucocorticoïdes et doit ainsi être exclue avant le traitement.

Les corticostéroïdes ne doivent être donnés qu'avec prudence lors des maladies suivantes:

colite ulcéreuse non-spécifique avec menace de perforation;

infections oculaires à herpès simplex (risque de perforation cornéale);

abcès ou autres inflammations purulentes;

diverticulite;

anastomoses intestinales fraîches;

épilepsie;

migraine;

antécédents de maladies psychiatriques;

hypothyroïdie, cirrhose hépatique (renforcement de l'effet des glucocorticoïdes);

tendance aux thromboses, infarctus frais du myocarde et insuffisance cardiaque.

La prudence est également de rigueur lors des situations suivantes:

diabète sucré en raison du risque de péjoration de la tolérance au glucose; il doit également être considéré qu'un diabète latent peut devenir manifeste (les diabétiques nécessitent souvent de doses plus importantes d'insuline, voir «Interactions»);

myasthénie grave et administration simultanée d'inhibiteurs de la cholinestérase, car l'effet des d'inhibiteurs de la cholinestérase est diminué dans ce cas et le risque d'une crise de myasthénie est augmenté; les inhibiteurs de la cholinestérase devraient ainsi être autant que possible arrêtés 24 heures avant l'administration d'un corticostéroïde (voir «Interactions»);

administration simultanée d'acide acétylsalicylique chez les patients présentant une hypoprothrombinémie;

traitement combiné à long terme associant glucocorticoïdes et salicylés en raison du risque augmenté d'hémorragies gastro-intestinales et d'ulcères pouvant aller jusqu'à la perforation; toute réduction de la dose du glucocorticoïde devra être entreprise avec prudence en raison du risque d'intoxication aux salicylés (voir «Interactions»).

Il est possible de développer un bilan azoté négatif en raison des effets catabolisants et anabolisants des corticostéroïdes. Il est ainsi nécessaire de veiller à un apport protéique abondant.

Interactions

Acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS): l'effet ulcérogène de ces substances peut être renforcé.

Antibiotiques/antimycotiques: la troleandomycine, l'érythromycine et le kétoconazole augmentent les effets et les effets secondaires de Prednisolone-P Streuli. La rifampicine peut abaisser l'efficacité de Prednisolone-P Streuli et rendre une adaptation de la dose nécessaire.

Anticholinergiques: l'atropine et les autres anticholinergiques peuvent augmenter ultérieurement une pression intra-oculaire déjà augmentée.

Anticholinestérases: la néostigmine et la pyridostigmine peuvent déclencher une crise de myasthénie.

Antidiabétiques: les taux de glucose doivent être surveillés lors d'une administration simultanée d'insuline ou d'antidiabétiques oraux et la posologie des antidiabétiques doit être éventuellement adaptée.

Antihypertenseurs: l'action antihypertensive peut être entravée par la part minéralocorticoïde de l'effet des glucocorticoïdes, ce qui peut conduire à des valeurs tensionnelles élevées.

Anticoagulants: l'effet des anticoagulants oraux ou de l'héparine peut être augmenté ou abaissé. La coagulation sanguine doit être ainsi contrôlée et la dose des anticoagulants doit être éventuellement adaptée.

Anticonvulsivants: le phénobarbital et la phénytoïne peuvent abaisser l'efficacité de Prednisolone-P Streuli. La posologie de Prednisolone-P Streuli doit être augmentée en cas de réponse thérapeutique insuffisante.

Diurétiques: les valeurs potassiques doivent être surveillées avec les diurétiques hypokaliémiants tels que le furosémide. Il peut être nécessaire de substituer le potassium.

Glycosides cardiaques: la toxicité de la digoxine et des substances apparentées est augmentée.

Vaccins: les vaccins à virus vivants, tels que poliomyélite, BCG, oreillons, rougeole, rubéole et variole peuvent présenter une toxicité accrue en raison de l'effet immunosuppresseur des corticostéroïdes. Des infections virales disséminées peuvent apparaître. La réaction immune peut être diminuée avec les vaccins à virus inactivé.

Immunosuppresseurs: une dose inférieure de corticostéroïdes peut être suffisante lors d'une administration simultanée avec du méthotrexate grâce à l'effet synergique. La ciclosporine diminue la clairance des corticostéroïdes, probablement par une inhibition compétitive des enzymes hépatiques microsomiaux; à l'inverse, des corticostéroïdes administrés surtout à de hautes doses peuvent augmenter les taux sanguins de la cyclosporine. Le taux sanguin de la cyclosporine doit être ainsi contrôlé lors d'un tel traitement et la dose doit être adaptée si nécessaire.

Inhibiteurs neuromusculaires: l'effet du pancuronium peut être diminué.

Oestrogènes: les oestrogènes peuvent renforcer l'effet des corticostéroïdes.

Psychotropes: les effets des anxiolytiques et des antipsychotiques peuvent être diminués. Le dosage des substances psychoactives doit être éventuellement adapté.

Salicylés: l'efficacité des salicylés peut être diminuée. La toxicité des salicylés peut être augmentée lors d'un abaissement de la posologie des corticostéroïdes.

Sympathomimétiques: l'effet et la toxicité potentielle du salbutamol sont augmentés.

Cytostatiques: l'effet du cyclophosphamide peut être diminué.

Grossesse/Allaitement

Des études de reproduction chez l'animal ont révélé des effets tératogènes, mais on ne dispose pas d'études contrôlées chez la femme enceinte. D'éventuels troubles de la croissance intra-utérin ne peuvent pourtant pas être exclus lors d'une thérapie prolongée au cours d'une grossesse et il existe un danger d'atrophie cortico-surrénalienne chez le foetus lors d'un traitement en fin de grossesse, pouvant rendre une thérapie de substitution dégressive nécessaire chez le nouveau-né. Des avortements surviennent en outre plus fréquemment chez les femmes traitées par corticostéroïdes durant la grossesse.

Pour ces raisons, Prednisolone Streuli, à l'instar de tous les corticostéroïdes, ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue – en particulier durant les premiers trois mois. En présence d'une indication avérée, la prednisolone (ou la prednisone) devrait être préférée à tous les autres glucocorticoïdes, en particulier aux fluorés, car son passage placentaire est le plus faible.

La patiente devrait être informée d'avertir immédiatement son médecin en présence d'une grossesse présumée ou avérée.

Prednisolone-P Streuli passe dans le lait maternel et le taux peut y correspondre à 5–25% de la concentration plasmatique maternelle; il peut entre autres limiter la fonction cortico-surrénalienne et la croissance du nourrisson. Pendant l'application systémique des corticostéroïdes on ne doit pas allaiter.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Surtout au début du traitement, la Prednisolone-P Streuli peut causer des modifications de la capacité de concentration (voir «Effets indésirables») et porter atteinte ainsi à la capacité de participation active à la circulation routière ou de se servir de machines.

Effets indésirables

Le risque d'effets indésirables est faible lors d'une thérapie de courte durée. Il faut néanmoins être attentif au fait que des hémorragies intestinales (souvent liées à des facteurs de stress) peuvent avoir une évolution oligosymptomatique par l'utilisation de corticoïdes.

Lors d'une thérapie de longue durée et fortement dosée, c'est à dire si la dose du seuil de Cushing (>7,5 mg de prednisolone par jour) est dépassée, les effets secondaires connus des corticostéroïdes peuvent apparaître:

Sang: leucocytose, lymphopénie relative, éosinopénie, thromboembolies.

Système immunitaire: masquage des infections, réaction diminuée ou absente aux tests cutanés, activation d'infections latentes, infections opportunistes, ostéomyélite, septicémie, réactivation d'une tuberculose, d'une candidose et d'un herpès simplex.

Réactions d'hypersensibilité, dans de rares cas jusqu'à des réactions anaphylactiques avec hypotension, collapsus circulatoire et/ou spasme bronchique.

Endocrinologie: syndrome de Cushing, inhibition de la croissance chez les enfants, gynécomastie, aménorrhée, inhibition de la sécrétion d'ACTH, inhibition de la captation de iode dans la glande thyroïde, insuffisance cortico-surrénalienne et hypophysaire secondaire, diminution de la tolérance au glucose, hyperglycémie, diabète stéroïdien, hyperlipidémie.

Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique: rétention sodique, rétention hydrique, perte potassique, perte calcique, perte phosphatée, alcalose hypokaliémique, kétoacidose, hypertension.

Métabolisme: bilan azoté négatif suite au catabolisme protéique.

Système nerveux central: augmentation de la pression intracrânienne avec papille de stase (pseudotumeur cérébrale), convulsions, vertige, céphalées, troubles psychiques (insomnie, euphorie, dépressions, modifications de l'humeur et de la personnalité, aggravation de troubles affectifs et de la tendance aux psychoses jusqu'à la psychose manifeste). En particulier au début du traitement, modifications de l'humeur, de la motivation et de la capacité de concentration.

Yeux: augmentation de la pression intraoculaire, glaucome, cataracte subcapsulaire, conjonctivite.

Système cardio-vasculaire: rupture du myocarde après un infarctus frais.

Tractus gastro-intestinal: ulcère peptique avec possibilité de perforation et de hémorragie (souvent en l'absence de la symptomatologie typique), perforations de l'intestin grêle et du côlon, pancréatite, oesophagite ulcéreuse, augmentation de l'appétit et prise pondérale, nausées, vomissements.

Peau: modifications atrophiques, ralentissement de la cicatrisation avec vulnérabilité infectieuse accrue, peau fine, stries, acné, hirsutisme, érythème, dermatite allergique, urticaire, hypo- ou hyperpigmentation.

Muscles et squelette: faiblesse musculaire, atrophie musculaire, myopathie stéroïdienne, ostéoporose (pouvant aller d'un syndrome de compression vertébrale jusqu'à des fractures par compression, en particulier chez les femmes en ménopause), fractures spontanées, ruptures tendineuses, destruction articulaire par inhibition de la synthèse du collagène, pseudorhumatisme stéroïdien, ostéonécrose aseptique, fermeture épiphysaire précoce.

Surdosage

La toxicité aiguë des glucocorticoïdes est faible et des intoxications provoquées par un surdosage aigu n'ont été que rarement observées à ce jour.

Il n'existe pas d'antidote spécifique dans le cas d'un surdosage, le traitement est symptomatique.

Il faut compter avec une augmentation des effets indésirables et des risques décrits sous «Mises en garde et précautions» lors d'un surdosage chronique.

Propriétés/Effets

Code ATC: H02AB06

Les effets multiples des glucocorticoïdes servent à l'adaptation physiologique de l'organisme aux situations de stress. Le spectre d'action comprend en plus des effets diabetogènes, centraux, hématologiques, catabolisants, antiprolifératreurs, anti-inflammatoires, immunosuppresseurs (antiallergiques) et minéralocorticoïdes aussi un effet permissif avec l'adrénaline.

Certains effets désirés pour la thérapie ne sont atteints qu'à partir des doses pharmacologiques, ceci concerne en particulier l'action anti-inflammatoire, anti-allergique et immunosuppressive.

La prednisolone est un corticostéroïde synthétique qui présente une puissance glucocorticoïde environ 4 fois plus élevée que le cortisol naturel. L'effet minéralocorticoïde ne correspond pourtant qu'à 60% de celui du cortisol.

A l'instar de tous les glucocorticoïdes, les effets de la prednisolone reposent sur une stimulation de la synthèse de protéines spécifiques dans la cellule. Celles-ci sont responsables pour les effets biologiques proprement dits. En raison de ce mécanisme d'action se déroulant au travers du noyau cellulaire, l'effet intervient pour toutes les présentations 30–60 minutes plus tard que les concentrations plasmatiques le laisseraient supposer et dure encore plusieurs heures après la baisse des concentrations plasmatiques en dessous du taux efficace.

Les corticostéroïdes naturels sont soumis à un rythme circadien et 70% sont sécrétés entre 2 et 8 heures du matin. Ceci devrait être autant que possible dûment considéré dans le plan thérapeutique, en particulier lors d'un traitement au long cours.

La dose anti-inflammatoire équivalente relative de la prednisolone en comparaison aux autres glucocorticoïdes est de:

5 mg de prednisolone = 5 mg de prednisone = 0,7 mg de dexaméthasone = 4 mg de triamcinolone = 4 mg de méthylprednisolone = 20 mg de hydrocortisone = 25 mg de cortisone.

La durée de l'action anti-inflammatoire d'une dose correspond environ à la durée de la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, c'est à dire à 30–36 heures.

La suspension-goutte offre la possibilité d'établir une posologie facile, exacte et adaptée à chaque cas.

Pharmacocinétique

Absorption

L'acétat de prednisolone est résorbé rapidement et pratiquement complètement après l'administration orale. L'absorption initiale est influencée par la nourriture, mais pas la biodisponibilité globale de 85–100%.

Les taux plasmatiques maximaux sont mesurés 1–2 heures après la prise orale; le maximum de l'action biologique est pourtant nettement retardé, en général de 4–8 heures.

Distribution

La liaison réversible de la prednisolone se déroule auprès de deux protéines plasmatiques, une globuline fixant les glucocorticoïdes et l'albumine.

La liaison aux protéines plasmatiques est normalement de 55–90%, le volume de distribution est de 0,8 à 0,9 l/kg.

La prednisolone traverse autant la barrière hémato-encéphalique que placentaire et passe dans le lait maternel.

Métabolisme

La prednisolone est métabolisée dans pratiquement tous les tissus, mais en particulier dans le foie en métabolites biologiquement inactifs. Les métabolites sont en partie glucuronisés et sulfatés puis éliminés par voie rénale.

Elimination

Le volume de distribution et la clairance plasmatique augmentent en présence d'une posologie élevée (normalement 1,5 ml × min^{-1} × kg^{-1}). La demi-vie plasmatique est de 2–4 heures pour une posologie habituelle, la demi-vie biologique est de 12–36 heures.

98% de la prednisolone sont éliminés par voie rénale; la 6-béta-hydroxyprednisolone est un métabolite non conjugué également éliminé par voie rénale.

Une diffusion tubulaire rétrograde de la prednisolone filtrée a probablement lieu en fonction du flux urinaire.

Cinétique pour certains groupes de patients
Affections hépatiques sévères (p.ex. hépatite, cirrhose du foie): diminution de la clairance, augmentation de la demi-vie d'élimination. Lors d'affections hépatiques hypoalbuminémiques, la fraction libre et pharmacologiquement active peut augmenter de façon notable. En présence d'une fonction hépatique fortement compromise, la biodisponibilité de la prednisolone peut être diminuée.

Affections rénales: diminution de la demi-vie plasmatique.

Grossesse: augmentation de la demi-vie plasmatique.

Nouveaux-nés: clairance abaissée par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes.

Voir aussi «Interactions».

Données précliniques
Toxicité subchronique/chronique
Des altérations des îlots de Langerhans ont été observées au microscope optique et électronique après administration journalière I.P. de prednisolone à raison de 33 mg/kg de PC durant 7 à 14 jours chez le rat. Chez le lapin, des lésions hépatiques expérimentales ont pu être générées par l'administration journalière de 2 à 3 mg/kg de PC durant 2 à 4 semaines. Des effets histotoxiques se traduisant par des nécroses musculaires ont été rapportés suite à l'administration de 0,5 à 5 mg/kg de PC durant plusieurs semaines à des cobayes et de 4 mg/kg de PC à des chiens.

Potentiel mutagène et tumorigène
Les effets mutagènes de la prednisolone, resp. de la prednisone n'ont pas été étudiés suffisamment. On dispose d'indices provisoires d'un effet mutagène. L'importance de ces résultats n'a pas été élucidée jusqu'à présent.

On ne dispose pas d'études animales au long cours portant sur l'effet tumorigène de la prednisone.

Toxicité de reproduction
Lors des expériences réalisées sur des animaux, la prednisolone provoque un palatoschizis chez la souri, le hamster et le lapin. L'administration parentérale chez le rat a provoqué de légères anomalies du crâne, des mâchoires et de la langue. Des troubles de la croissance intra-utérine n'ont pas été observés.

Chez l'homme, aucune mise en évidence d'un risque accru de malformations n'émane des 200 cas (140 prednisone, 60 prednisolone) publiés jusqu'à présent. Le nombre de cas ne suffit pas afin d'exclure un risque avec certitude; les expériences cliniques réalisées jusqu'à présent avec les glucocorticoïdes au cours du premier trimestre de la grossesse chez l'homme n'ont cependant mis aucun effet tératogène en évidence.

En cas d'utilisation de doses élevées de prednisolone durant une période prolongée (30 mg/jour durant au moins 4 semaines), des troubles réversibles de la spermatogenèse ont été observés qui ont persisté durant plusieurs mois après l'arrêt du médicament.

Remarques particulières
Influence sur les méthodes de diagnostic
Les valeurs de laboratoire suivantes peuvent être trouvées abaissées: VS, temps de coagulation (Lee White); taux plasmatique de l'acide urique, du potassium, de la TSH, de la thyroxine et de la T_3; testostérone; valeurs urinaires des 17-kétostéroïdes.

Les valeurs de laboratoire suivantes peuvent être trouvées augmentées: taux plasmatiques du sodium, du chlore, du glucose et du cholestérol; valeurs urinaires du calcium, de la créatinine et du glucose (en cas de prédisposition).

Les corticostéroïdes peuvent influencer le test nitrobleu-tetrazolé pour les infections bactériennes et simuler des résultats faussement négatifs.

Stabilité
Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date indiquée sur l'emballage avec la mention «EXP».

Remarques concernant le stockage
Conserver à température ambiante (15–25 °C).

A conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation
41300 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
Streuli Pharma SA, 8730 Uznach.

Mise à jour de l'information
Mars 2004.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [10.10.2007]